Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale,, n. 208 del 7 settembre 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE

DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Lunedì, 7 settembre 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 152

MINISTERO DELLA SANITÀ

Comunicati riguardanti modificazioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZERIT - Stavudine».

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

MINISTERO DELLA SANITÀ

Comunicato riguardante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZERIT - Stavudine» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/009/001-009

Con la decisione della Commissione europea n. C (97) 4008 del 12 dicembre 1997, notificata alla Repubblica italiana il 16 dicembre 1997 e pervenuta a questa Amministrazione il 26 gennaio 1998, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale ZERIT - Stavudine è stata così modificata:

a) l'allegato I (riassunto delle caratteristiche del prodotto) è sostituito dall'allegato I della presente decisione;

b) l'allegato III-*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato II della presente decisione.

ALLEGATO I

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 15 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 15 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-postivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedi 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo delLa neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio .

Acidosi lattica: Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica (in assenza di ipossiemia), di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica. Il trattamento deve essere interrotto in caso di rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi, epatomegalia progressiva o acidosi metabolico/lattica ad etiologia sconosciuta. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica. Tali pazienti devono essere seguiti assiduamente.

Anziani : Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età: vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (120 mg). Questa quantità probabilmente non e sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP): nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti: Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è La neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4: 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4: 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (< 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica, di solito associati ad epatomegalia grave e steatosi epatica.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, prurito, neoplasie cutanee benigne, linfoadenopatia e neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini: Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica . L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa deil'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedi 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti : La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e t_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di cio non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC(0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini: La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica : La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15 °C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/001 (flacone), EU/1/96/009/002 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 20 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 20 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA :

Capsule

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per, l'uso in combinazione, vedere punto 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale , Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedi 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo delLa neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Acidosi lattica: Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica (in assenza di ipossiemia), di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica. Il trattamento deve essere interrotto in caso di rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi, epatomegalia progressiva o acidosi metabolico/lattica ad etiologia sconosciuta. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica. Tali pazienti devono essere seguiti assiduamente.

Anziani : Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età: vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (182 mg). Questa quantità probabilmente non e sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP): nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti: Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è La neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (< 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica, di solito associati ad epatomegalia grave e steatosi epatica.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, prurito, neoplasie cutanee benigne, linfoadenopatia e neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini: Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica . L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedi 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti : La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e t_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di cio non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC(0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini: La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevutó 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica : La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15°C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/003 (flacone), EU/1/96/009/004 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 30 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 30 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA :

Capsule

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1)..

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedi 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo delLa neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti. (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Acidosi lattica: Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica (in assenza di ipossiemia), di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica. Il trattamento deve essere interrotto in caso di rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi, epatomegalia progressiva o acidosi metabolico/lattica ad etiologia sconosciuta. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica. Tali pazienti devono essere seguiti assiduamente.

Anziani : Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età: vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (182 mg). Questa quantità probabilmente non è sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP): nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumère Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti: Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è La neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (< 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le quote annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica, di solito associati ad epatomegalia grave e steatosi epatica.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, prurito, neoplasie cutanee benigne, linfoadenopatia e neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini: Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica . L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedi 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti : La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e t_{max} e prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di cio non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 " 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC(0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale e bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini: La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti: L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica : La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15°C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/005 (flacone), EU/1/96/009/006 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit 40 mg

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule contenenti ciascuna 40 mg di stavudina.

3. FORMA FARMACEUTICA :

Capsule

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1)..

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg ≥ 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore) 40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg ≥ 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore) dosaggio per adulti

Per un assorbimento ottimale , Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero. Zerit può anche essere somministrato aprendo con attenzione la capsula e mescolandone il contenuto con il cibo (vedi 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo delLa neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Acidosi lattica: Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica (in assenza di ipossiemia), di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica. Il trattamento deve essere interrotto in caso di rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi, epatomegalia progressiva o acidosi metabolico/lattica ad etiologia sconosciuta. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica. Tali pazienti devono essere seguiti assiduamente.

Anziani : Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età: vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Intolleranza al lattosio: le capsule contengono lattosio (238 mg). Questa quantità probabilmente non e sufficiente a causare sintomi specifici di intolleranza.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP): nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stata osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti: Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è La neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (< 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica, di solito associati ad epatomegalia grave e steatosi epatica.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, prurito, neoplasie cutanee benigne, linfoadenopatia e neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini: Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica . L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedi 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti : La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e t_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di cio non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro,* la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC(0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale è bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini: La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica : La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. L'involucro della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, sodio laurilsolfato e biossido di titanio colorante (E171). Le capsule sono contrassegnate da scritte con inchiostro atossico.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare nei flaconi accuratamente chiusi ad una temperatura compresa tra 15°C e 30°C.

6.5 Natura e contenuto della confezione

lacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini (60 capsule/flacone), o blister di aclar/alluminio con 14 capsule ciascuno, e 4 blister (56 capsule) per confezione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/007 (flacone), EU/1/96/009/008 (blister)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ZERIT

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerit polvere per soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Polvere per soluzione orale contenente 1 mg di stavudina per ml di soluzione ricostituita (200 ml per flacone).

3. FORMA FARMACEUTICA :

Polvere per soluzione orale

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini HIV-positivi con immunodeficienza avanzata o progressiva (per l'uso in combinazione, vedere punto 5.1)..

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: Il dosaggio iniziale raccomandato è :

Peso del Paziente	Dosaggio dello Zerit
< 60 kg	30 mg due volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 60 kg	40 mg due volte al giorno

Bambini al di sopra dei tre mesi di eta': Il dosaggio iniziale raccomandato è:

Peso del paziente	Dosaggio dello Zerit
< 30 kg	1 mg/kg 2 volte al giorno (ogni 12 ore)
≥ 30 kg	dosaggio per adulti

Per un assorbimento, ottimale Zerit dovrà essere assunto a stomaco vuoto (i.e. almeno 1 ora prima dei pasti) ma, se ciò non fosse possibile, può essere assunto con un pasto leggero (vedi 5.2).

La terapia deve essere iniziata da un medico esperto nel trattamento dell'infezione da HIV.

Riduzioni di dosaggio

La neuropatia periferica è generalmente caratterizzata da parestesia persistente, formicolio, o dolore ai piedi e/o alle mani. Se si manifestano questi sintomi, la terapia con Zerit deve essere interrotta. La neuropatia periferica stavudina-correlata dovrebbe regredire se la terapia viene interrotta prontamente, sebbene alcuni pazienti potrebbero avere un temporaneo peggioramento dei sintomi subito dopo l'interruzione del farmaco. Se i sintomi regrediscono soddisfacentemente, la ripresa del trattamento con Zerit può essere considerata con un dosaggio inferiore del 50% rispetto al precedente.

I rialzi clinicamente significativi delle transaminasi epatiche (ALT/AST, > 5 volte il limite superiore della norma) devono essere trattati allo stesso modo delLa neuropatia periferica.

Insufficienza Epatica : nessun iniziale aggiustamento di dosaggio è necessario.

Insufficienza Renale : Sono raccomandati i seguenti dosaggi :

Peso del Paziente	Dosaggio di Zerit (secondo la clearance della creatinina)	
	26-50 ml/min	≤ 25 ml/min (compresi i pazienti in dialisi*)
< 60 kg	15 mg due volte al giorno	15 mg ogni 24 ore
≥ 60 kg	20 mg due volte al giorno	20 mg ogni 24 ore

* I pazienti in emodialisi dovranno assumere Zerit al termine della seduta di emodialisi, ed alla stessa ora nei giorni di non dialisi.

4.3 Controindicazioni

Zerit è controindicato nei pazienti con ipersensibilità alla stavudina o a uno qualsiasi degli eccipienti. (vedi 6.1).

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

Pazienti con una storia di neuropatia periferica sono ad aumentato rischio per lo sviluppo della neuropatia. Se Zerit deve essere somministrato a questi pazienti, è essenziale un attento monitoraggio.

Pazienti con una storia di pancreatite avevano un'incidenza di circa il 5% durante il trattamento con Zerit, comparata a circa il 2% nei pazienti senza tale storia. Pazienti con elevato rischio di pancreatite o quelli che ricevono prodotti noti causare pancreatite devono essere attentamente seguiti per i sintomi di tale condizione.

Rialzi clinicamente significativi di ALT e AST possono richiedere modifiche del dosaggio (vedi 4.2).

Anziani : Zerit non è stato specificamente studiato in pazienti con più di 65 anni di età.

Acidosi lattica: Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica (in assenza di ipossiemia), di solito associati a grave epatomegalia e steatosi epatica. Il trattamento deve essere interrotto in caso di rapido innalzamento dei valori di aminotransferasi, epatomegalia progressiva o acidosi metabolico/lattica ad etiologia sconosciuta. Deve porsi attenzione nel somministrare analoghi nucleosidici a pazienti (specialmente se donne obese) con epatomegalia, epatite od altri noti fattori di rischio di patologia epatica. Tali pazienti devono essere seguiti assiduamente.

Bambini al di sotto dei 3 mesi di età: vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Pazienti diabetici: La polvere ricostituita per soluzione orale contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

Profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP): nello studio clinico principale, l'incidenza della PCP tra i pazienti che non avevano ricevuto la profilassi con sulfametoxazolo-trimetoprim, è stata maggiore nel gruppo trattato con stavudina che non nel gruppo trattato con zidovudina. Per i pazienti in terapia con stavudina, il sulfametoxazolo-trimetoprim è l'agente di scelta quando è richiesta la profilassi della PCP.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di qualsiasi altro genere

Dal momento che la stavudina è attivamente escreta dai tubuli renali, sono possibili interazioni con altri farmaci attivamente escreti per la stessa via.

La zidovudina può inibire la fosforilazione intracellulare della stavudina. Perciò la zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con la stavudina. E' stato anche dimostrato che la doxorubicina inibisce l'attivazione della stavudina, ma non altri farmaci usati nell'infezione da HIV e che sono similamente fosforilati, p.e. didanosina, zalcitabina, ganciclovir e foscarnet.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Tossicità embrio-fetale è stats osservata solo negli animali esposti ad alti dosaggi. L'esperienza clinica su donne in gravidanza è carente. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati, Zerit dovrà essere somministrato durante la gravidanza solo dopo accurata valutazione.

Uno studio *ex vivo* eseguito usando un modello di placenta umana ha dimostrato che la stavudina raggiunge la circolazione fetale per semplice diffusione. Uno studio sul ratto ha anche mostrato passaggio placentare della stavudina, con una concentrazione nel tessuto fetale di circa il 50% della concentrazione del plasma materno.

I dati disponibili sulla presenza di stavudina nel latte materno non sono sufficienti per determinare il rischio nel bambino. Studi sui ratti in allattamento hanno mostrato che la stavudina è escreta nel latte materno. Perciò, le madri devono essere avvisate di interrompere l'allattamento prima di assumere Zerit. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione dell'HIV.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non c'è alcuna indicazione che Zerit influisca su questa capacità

4.8 Effetti indesiderati

Adulti: Molti degli effetti indesiderati gravi riportati negli studi clinici con Zerit sono riferibili al decorso dell'infezione da HIV o agli effetti indesiderati di terapie concomitanti.

La maggiore tossicità clinica è La neuropatia periferica dose-correlata che richiede modifiche del dosaggio (vedi 4.2). La quota annuale di casi di neuropatia in un programma compassionevole con circa 12.000 pazienti, affetti da infezione da HIV avanzata (mediana dei CD4 : 44 cellule/mm^3) e con precedente prolungato trattamento con altri nucleosidi antiretrovirali, è stata del 24% e 19% per i pazienti che ricevevano rispettivamente 40 o 20 mg due volte al giorno. L'intensità dei sintomi di norma era moderata, e di solito i sintomi regredivano dopo riduzione o interruzione della terapia. La percentuale di interruzioni di terapia dovuta a neuropatie a 24 settimane è stata del 13% e del 10% nei due dosaggi, rispettivamente.

In uno studio comparativo in pazienti con infezione da HIV meno avanzata (mediana dei CD4 : 250 cellule/mm^3) dopo una durata mediana del trattamento con Zerit di 79 settimane a confronto con 53 settimane di trattamento con zidovudina, sono stati osservati rialzi asintomatici delle AST e ALT (< 5 volte i limiti superiori della norma) durante l'assunzione di Zerit. Le percentuali annuali di neuropatia periferica in questo studio comparativo sono state del 12% per Zerit e del 4% per la zidovudina.

Con l'uso di analoghi nucleosidici sono stati riportati casi di acidosi lattica, di solito associati ad epatomegalia grave e steatosi epatica.

E' stata riportata pancreatite, a volte fatale, fino al 2-3% dei pazienti arruolati negli studi clinici. Altri effetti indesiderati, considerati potenziali reazioni avverse, riscontrati in più del 5% dei pazienti nello studio comparativo con zidovudina, comprendono: cefalea, febbre con brividi, malessere, diarrea, costipazione, dispepsia, astenia, anoressia, nausea/vomito, polmonite, dolore, dolore toracico, dolore addominale, lombalgia, mialgia, artralgia, insonnia, depressione, ansia, sindrome influenzale, sudorazione, vertigini, dispnea, reazioni allergiche, rash, prurito, neoplasie cutanee benigne, linfoadenopatia e neoplasie.

Anomalie dei test di laboratorio nello stesso studio sono state infrequenti. Rialzi clinicamente significativi delle ALT e AST sono stati riportati rispettivamente nel 13% e 11% dei pazienti trattati con Zerit e nell'11% e 10% rispettivamente dei trattati con zidovudina. La fosfatasi alcalina > 5 volte i limiti superiori della norma e la bilirubina > 2,5 volte i limiti superiori della norma sono stati riscontrati nell'1% dei pazienti trattati con Zerit e 0,3% dei pazienti trattati con zidovudina, rispettivamente. Neutropenia (< 750 cellule/mm^3) è stata osservata nel 5% e 9%, trombocitopenia (piastrine < 50.000/mm^3) nel 3% dei pazienti trattati con Zerit e con zidovudina, amilasi (> 1,0 volte i limiti superiori della norma) nel 23% e 22% dei trattati con Zerit e zidovudina, rispettivamente.

Bambini: Gli effetti indesiderati e le anormalità gravi di laboratorio sono generalmente simili, come tipo e frequenza, a quelli riscontrati negli adulti. Comunque una neuropatia periferica clinicamente rilevante è meno frequente.

4.9 Sovradosaggio

Esperienze in adulti trattati fino a 12 volte la dose giornaliera raccomandata non hanno dimostrato tossicità acuta. Complicazioni del sovradosaggio cronico potrebbero includere neuropatia periferica e disfunzione epatica . L'eliminazione media della stavudina per emodialisi è di 120 ml/min. Il contributo di ciò all'eliminazione totale in caso di sovradosaggio non è noto. Non è noto se la stavudina sia eliminata per dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: agente antivirale, codice ATC J05AX04.

La stavudina, un analogo timidinico, è un agente antivirale con attività *in vitro* sulle cellule umane contro il virus HIV. E' fosforilata dalle chinasi cellulari a stavudina trifosfato che inibisce la transcriptasi inversa dell'HIV competendo con il substrato naturale, la timidina trifosfato. Inibisce inoltre la sintesi del DNA virale causando l'interruzione della catena del DNA.

I ceppi HIV-1 con sensibilità ridotta alla stavudina sono stati isolati dopo passaggi *in vitro* ed in alcuni isolati pazienti dopo trattamento. Comunque sono disponibili pochi dati *in vivo* indicanti lo sviluppo di resistenza del virus HIV alla stavudina, o lo sviluppo di resistenza crociata ad altri analoghi nucleosidici.

L'efficacia della monoterapia con stavudina in termini di incidenza ridotta di eventi definenti AIDS e decessi è stata dimostrata in pazienti adulti dopo monoterapia prolungata con zidovudina. Nei bambini, il profilo di sicurezza della monoterapia con stavudina è adeguatamente documentato in soggetti non trattati in precedenza. L'uso sicuro in bambini già trattati è sostenuto da dati non comparativi che indicano una tolleranza accettabile. La stavudina è stata studiata in combinazione con altri agenti antiretrovirali, p.e. didanosina, lamivudina, ritonavir, indinavir, saquinavir e nelfinavir. Non sono stati riportati problemi di sicurezza nuovi o irrisolti, ma l'esperienza clinica è ancora piuttosto limitata. La zidovudina non è raccomandata per l'uso in combinazione con stavudina (vedi 4.5).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Adulti : La biodisponibilità assoluta è 86 ± 18%. Dopo somministrazione di dosi multiple orali di 0,5 - 0,67 mg/kg, è stato rilevato un valore di C_{max} di 810 ± 175 ng/ml. C_{max} e AUC sono risultate aumentate proporzionalmente alle dosi comprese nei limiti, 0,0625 - 0,75 mg/kg (e.v.) e 0,033 - 4,0 mg/kg (per os).

Uno studio in pazienti asintomatici ha dimostrato che l'esposizione sistemica è simile mentre C_{max} è minore e t_{max} è prolungato quando la stavudina è somministrata con un pasto standard ad alto contenuto di grassi, rispetto alla condizione a digiuno. Il significato clinico di cio non è noto.

Allo stato stazionario il volume di distribuzione apparente è 46 ± 15 l. Non è stato possibile identificare i livelli di stavudina nel liquido cerebrospinale (CSF) prima di 2 ore dalla somministrazione orale. Quattro ore dopo la somministrazione il rapporto liquido cerebrospinale/plasma è risultato 0,39 ± 0,06. Nessun significativo accumulo di stavudina è stato osservato dopo somministrazione ripetuta ogni 6, 8 o 12 ore.

L'emivita terminale di eliminazione è risultata di 1,3 ± 0,2 ore dopo dose singola, e 1,4 ± 0,2 ore dopo dosi multiple ed è dose indipendente. *In vitro*, la stavudina trifosfato ha un'emivita intracellulare di 3,5 ore nelle cellule-T CEM (una linea cellulare T-linfoblastoide umana) e nelle cellule mononucleate del sangue periferico, che giustifica la somministrazione due volte al giorno.

La clearance totale della stavudina è di 600 ± 90 ml/min e la clearance renale è di 240 ± 50 ml/min, dimostrando che c'è una secrezione attiva tubulare in aggiunta alla filtrazione glomerulare. Dopo somministrazione endovenosa, 42 ± 7% della dose viene escreta immodificata nell'urina. I corrispondenti valori dopo somministrazione orale singola e multipla sono 34 ± 5% e 40 ± 12% rispettivamente. Il rimanente 60% del farmaco è probabilmente eliminato per via metabolica endogena.

Il metabolismo della stavudina non è stato ancora chiarito nell'uomo. Studi condotti sulle scimmie indicano che la maggior parte della dose, non escreta immodificata nelle urine (circa il 50%), viene idrolizzata a timina e zucchero.

La farmacocinetica della stavudina è risultata tempo indipendente, dato che il rapporto tra AUC(ss) allo stato stazionario e l'AUC(0-t) dopo la prima dose è risultato circa uguale a 1. La variazione intra- ed interindividuale delle caratteristiche farmacocinetiche della stavudina dopo somministrazione orale e bassa, circa 15% e 25%, rispettivamente.

Bambini: La farmacocinetica della stavudina nei bambini è comparabile a quella negli adulti. L'eliminazione della stavudina è correlata sia alla superficie corporea che al peso. L'esposizione totale alla stavudina era comparabile tra i bambini che avevano ricevuto una dose di 2 mg/kg/die e gli adulti che avevano ricevuto 1 mg/kg/die. Dopo due-tre ore dalla somministrazione, il rapporto della stavudina tra liquido cerebro-rachidiano e plasma, variava dal 16% al 125% (media: 59% ± 35%).

Insufficienza renale: La clearance della stavudina diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina; perciò si raccomanda di aggiustare il dosaggio di Zerit nei pazienti con ridotta funzionalità renale (vedi 4.2).

Insufficienza epatica : La farmacocinetica della stavudina nei pazienti con insufficienza epatica è simile a quella dei pazienti con normale funzionalità epatica .

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati sugli animali hanno mostrato tossicità embrio-fetale a livelli molto elevati di esposizione. Stavudina si è dimostrata genotossica in test *in vitro* su linfociti umani con attività fosforilante (in cui non era stato identificato il livello di non effetto), in fibroblasti di topo ed in un test *in vivo* per le aberrazioni cromosomiali. Effetti simili sono stati osservati con altri analoghi nucleosidici.

A dosaggi estremamente alti, la stavudina si è dimostrata carcinogenetica nei topi (tumori epatici) e nei ratti (tumori epatici: colangiocellulare, epatocellulare, misto epatocolangiocellulare, e/o vascolare; e carcinomi della vescica urinaria). Non è stata osservata alcuna carcinogenicità a dosi di 400 mg/kg/die nei topi e di 600 mg/kg/die nei ratti, corrispondenti a dosi, rispettivamente di circa 39 e 168 volte la dose umana attesa, il che suggerisce un potenziale carcinogenetico della stavudina insignificante nella terapia clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Aroma di ciliegia, metilparabeni, propilparabene, biossido di silicio, dimeticone, carbossimetilcellulosa sodica, acido sorbico, emulsionanti: stearati e saccarosio.

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

24 mesi tra 15 °C e 30 °C. Dopo la ricostituzione, la soluzione può essere conservata per 30 giorni in frigorifero (2 °C - 8 °C) (vedi 6.4).

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare e proteggere dall'eccessiva umidità in flaconi accuratamente chiusi, ad una temperatura tra 15 °C e 30 °C. Dopo la ricostituzione, conservare la soluzione nei flaconi accuratamente chiusi in frigorifero (2 °C - 8 °C).

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flacone di polietilene ad alta densità con tappo a vite di sicurezza per bambini, con indicatore di livello del liquido (200 ml di soluzione ricostituita) e misurino dosatore.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Ricostituire con acqua fino ad ottenere a 200 ml volume di ricostituita soluzione (concentrazione di stavudina di 1 mg/ml):

1. Aggiungere 202 ml di acqua nel flacone originale (quando il paziente ricostituisce la soluzione dovrebbe essere istruito di aggiungere acqua fino al segno). Rimettere il tappo.

2. Agitare bene il flacone fino a che la polvere sia completamente dissolta. La soluzione può restare leggermente torbida.

3. Somministrare la soluzione con il misurino dosatore accluso. Il paziente dovrebbe essere istruito di agitare bene il flacone prima di ogni somministrazione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

EU/1/96/009/009

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

8 maggio 1996

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

ZERIT (stavudina)
capsule da 15 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 15 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT

Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO

Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE

Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO

Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, mùscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ÀLTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
1170 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80636 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Wòerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 1 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
capsule da 20 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 20 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
1170 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80636 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 1 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
capsule da 30 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 30 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infèzione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

Iinformi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15° C - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
1170 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80636 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 1 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT
capsule da 40 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina* (d4T). Ogni capsula contiene 40 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE: Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, FRANCE.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT ?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT ?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere. Questo vale anche per medicinali comprati direttamente in farmacia o altrove.

ZERIT E CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT

Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenerè un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO

Continuare ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dica di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE

Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella nonassunta.

SOVRADOSAGGIO

Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15°-30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
1170 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80636 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 1 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
Polvere per soluzione orale

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo è la *stavudina*. Dopo la ricostituzione con acqua, ogni flacone contiene 200 mg di stavudina, pari a 1 mg/ml di soluzione.

Gli altri componenti sono: aroma di ciliegia, metilparabeni conservante (E218), propilparabene conservante (E216), biossido di silicio, dimeticone, carbossimetilcellulosa sodica, acido sorbico, emulsionanti: stearati e saccarosio.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per ulteriori informazioni se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il Suo medico se sta allattando. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o al farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il Suo trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Pazienti diabetici: dopo la ricostituzione con acqua, la soluzione contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto almeno 1 ora prima dei pasti. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Preparare la soluzione pronta per l'uso mescolando la polvere con 202 ml di acqua o aggiungendo lentamente acqua fino al segno sul flacone. Quindi avviti con forza il tappo e agiti bene il flacone fino a che la polvere si sciolga completamente, e prenda o dispensi la soluzione con il misurino in dotazione. Non si preoccupi se la soluzione rimane leggermente torbida dopo l'aggiunta dell'acqua; questo è normale. Se necessario, chieda al Suo farmacista di aiutarLa in questa preparazione.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppa soluzione o se qualcuno (es. un bambino) dovesse accidentalmente farlo. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro *medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.*

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. in un armadio chiuso a chiave o nella stanza dei medicinali). La polvere allo stato secco deve essere conservata a temperatura ambiente (15°-30° C) nel flacone originale. Non deve essere conservata in luogo troppo caldo o umido; perciò non lasciare il flacone vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno. Dopo la preparazione della soluzione pronta all'uso, questa deve essere conservata in frigorifero (non in freezer), ma per non più di 30 giorni.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone o sulla confezione. Non usi la polvere dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
1170 Bruxelles
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 60 00

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80636 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 1 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

Comunicato riguardante la modifica dell'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale «ZERIT - Stavudine» iscritta nel registro comunitario dei medicinali con i numeri: EU/1/96/009/001-009

Con la decisione della Commissione europea n. C (98) 855 del 3 aprile 1998, notificata alla Repubblica italiana il 6 aprile 1998, pervenuta a questa Amministrazione in data 11 maggio 1998, l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale ZERIT - Stavudine è stata così modificata:

a) l'allegato III-*B* (foglietto illustrativo) è sostituito dall'allegato della presente decisione.

ALLEGATO

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

ZERIT (stavudina)
capsule da 15 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 15 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 66 99

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Edifico Fernão Magalhães
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow
Middlesex TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Gustavs-lundsvagen 145
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
capsule da 20 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 20 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 66 99

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Edifico Fernão Magalhães
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow
Middlesex TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Gustavs-lundsvagen 145
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
capsule da 30 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina*. Ogni capsula contiene 30 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

Iinformi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica (*infezioni opportunistiche*). Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT

Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 66 99

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Edifico Fernão Magalhães
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow
Middlesex TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Gustavs-lundsvagen 145
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT
capsule da 40 mg

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo di queste capsule è la *stavudina* (d4T). Ogni capsula contiene 40 mg di stavudina per capsula, con 60 capsule per flacone o 56 capsule per confezione.

Gli eccipienti sono: lattosio, magnesio stearato, cellulosa microcristallina e glicolato di amido e sodio. Il rivestimento della capsula è composto di gelatina, ossido di ferro colorante (E172), biossido di silicio, laurilsolfato di sodio e biossido di titanio colorante (E171).

Per aiutare a proteggere le capsule dall'eccessiva umidità il flacone contiene anche un contenitore di desiccante. I contrassegni sulle capsule sono stampati con inchiostro atossico.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE: Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France.

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT ?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT ?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per avvisarli se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il suo medico se sta allattando. Alcuni specialisti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit a meno che non lo abbia detto al Suo medico o farmacista ed abbia chiesto il loro parere. Questo vale anche per medicinali comprati direttamente in farmacia o altrove.

ZERIT E CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altrò, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il suo trattamento potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suò medico regolarmente durante il trattamento con Zerit

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Queste capsule contengono lattosio, ma anche in pazienti con intolleranza al lattosio questa quantità è probabilmente non sufficiente ad indurre specifici sintomi di intolleranza.

COME ASSUMERE ZERIT
Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale le capsule dovrebbero essere inghiottite con almeno 100 ml di acqua, preferibilemnte almeno un'ora prima dei pasti. Se ciò non è possibile Zerit può essere anche somministrato con un pasto leggero. Nel caso di problemi per inghiottire le capsule, chiedete al vostro medico la possibilità di assumere in alternativa la soluzione di questo farmaco, oppure è possibile aprire con attenzione la capsula e mescolare il suo contenuto con un pò di cibo.

DURATA DEL TRATTAMENTO
Continuare ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dica di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE
Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella nonassunta.

SOVRADOSAGGIO
Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppe capsule o se qualcuno (es. un bambino) accidentalmente ne inghiotte qualcuna. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI
Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. armadio chiuso a chiave, o nella stanza dei medicinali). Le capsule devono essere conservate a temperatura ambiente (15 - 30° C). Non devono essere conservate in luogo troppo caldo o umido; quindi non lasciatele vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone, sul blister e sulla confezione. Non usi le capsule dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 66 99

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Edifico Fernão Magalhães
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tel: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow
Middlesex TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Gustavs-lundsvagen 145
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

ZERIT (stavudina)
Polvere per soluzione orale

INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE
In caso voglia avere maggiori informazioni su questo prodotto o non sia completamente sicuro su qualche particolare punto di questo foglio, si rivolga al suo medico o al farmacista.

COMPOSIZIONE
Il principio attivo è la *stavudina*. Dopo la ricostituzione con acqua, ogni flacone contiene 200 mg di stavudina, pari a 1 mg/ml di soluzione.

Gli altri componenti sono: aroma di ciliegia, metilparabeni conservante (E218), propilparabene conservante (E216), biossido di silicio, dimeticone, carbossimetilcellulosa sodica, acido sorbico, emulsionanti: stearati e saccarosio.

TIPO DI MEDICINALE : La stavudina è un agente antivirale per il trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV).

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMERCIO : Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Swakeleys House, Milton Road, Ickenham UB10 8PU, United Kingdom.

PRODUTTORE : Bristol-Myers Squibb, Champ "Lachaud" - La Goualle, F-19250 Meymac, France

QUANDO SI DEVE USARE ZERIT?
Zerit si usa nel trattamento dell'infezione da HIV.

QUANDO NON SI DEVE USARE ZERIT?
Non assuma questo medicinale e contatti il suo medico o il farmacista, per ulteriori informazioni se Lei è allergico alla stavudina o a qualcuno degli altri componenti (vedi composizione).

IMPORTANTI INFORMAZIONI PRIMA DI ASSUMERE ZERIT
Ci sono alcune patologie che Lei potrebbe avere, o aver avuto, che richiedono una speciale attenzione prima o durante il trattamento con Zerit. Perciò, prima di assumere questo medicinale, Lei deve informare il suo medico se soffre di disturbi renali, se ha avuto neuropatia periferica (persistente formicolio, o parestesia o dolori ai piedi e/o alle mani) o se ha sofferto di pancreatite.

GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO
Informi il suo medico se Lei è incinta o ha intenzione di avere una gravidanza. Dovrà assumere questo medicinale durante la gravidanza solo dopo aver consultato il Suo medico. Allo stesso modo, informi il Suo medico se sta allattando. Alcuni esperti raccomandano che donne infette dal virus HIV non allattino al seno in alcun caso i loro bambini onde evitare la trasmissione del virus.

INTERAZIONI CON ALTRI FARMACI
Non assuma alcun altro medicinale durante il trattamento con Zerit, a meno che non lo abbia detto al Suo medico o al farmacista ed abbia chiesto il loro parere.

ZERIT, CONDUZIONE DI AUTOVEICOLI ED USO DI MACCHINARI
L'uso di Zerit da solo non dovrebbe interferire con la Sua capacità di guidare autoveicoli né di utilizzare macchinari.

SPECIALI AVVERTENZE
Non dia mai questo medicinale a qualcun altro, anche se questa persona ha la sua stessa malattia o i suoi stessi sintomi. Zerit potrebbe migliorare le Sue condizioni ma Lei rimarrà infettante durante la terapia. Perciò, Lei deve continuare a prendere le opportune precauzioni per evitare di trasmettere il virus ad altri.

Inoltre, durante il Suo trattamento, potrebbero insorgere altre infezioni dovute alla Sua debolezza immunologica *(infezioni opportunistiche)*. Queste infezioni richiederanno specifiche e talvolta preventive terapie. E' molto importante che Lei consulti il Suo medico regolarmente durante il trattamento con Zerit.

Deve contattare il Suo medico nel caso si presentino i seguenti sintomi: persistente insensibilità, formicolio o dolore ai piedi e/o alle mani (questo può indicare l'inizio di neuropatia periferica, un effetto indesiderato a carico dei nervi), o dolore addominale, nausea o vomito (che possono indicare pancreatite o disturbi epatici).

Vi è documentazione insufficiente sull'uso di Zerit in bambini al di sotto dei 3 mesi di età.

Pazienti diabetici: dopo la ricostituzione con acqua, la soluzione contiene 50 mg di saccarosio per ml di soluzione.

COME ASSUMERE ZERIT

Il Suo dottore ha definito la Sua dose giornaliera basandosi sul Suo peso e le Sue caratteristiche personali. Segua strettamente queste indicazioni e non cambi la dose di Sua iniziativa. Per adulti e bambini il cui peso è di 30 kg o superiore, la dose iniziale usuale è di 30 o 40 mg due volte al giorno (intervallate di circa dodici ore al giorno). I bambini oltre i 3 mesi di età e pesanti meno di 30 kg, dovrebbero ricevere 1 mg/kg due volte al giorno. Per ottenere un assorbimento ottimale, Zerit dovrà essere assunto almeno 1 ora prima dei pasti. Se ciò non fosse possibile, Zerit potrà anche essere assunto con un pasto leggero.

Preparare la soluzione pronta per l'uso mescolando la polvere con 202 ml di acqua o aggiungendo lentamente acqua fino al segno sul flacone. Quindi avviti con forza il tappo e agiti bene il flacone fino a che la polvere si sciolga completamente, e prenda o dispensi la soluzione con il misurino in dotazione. Non si preoccupi se la soluzione rimane leggermente torbida dopo l'aggiunta dell'acqua; questo è normale. Se necessario, chieda al Suo farmacista di aiutarLa in questa preparazione.

DURATA DEL TRATTAMENTO

Continui ad assumere questo medicinale fino a che il Suo dottore non Le dice di fare altrimenti.

MANCATA ASSUNZIONE DI UNA DOSE

Se Lei accidentalmente salta una dose, prenda semplicemente la successiva dose normale al momento stabilito. Non raddoppi la dose per recuperare quella non assunta.

SOVRADOSAGGIO

Non c'è alcun rischio immediato se Lei ha assunto troppa soluzione o se qualcuno (es. un bambino) dovesse accidentalmente farlo. Contatti il Suo medico (o il più vicino ospedale) per un consiglio.

EFFETTI INDESIDERATI

Tutti i medicinali possono causare qualche effetto collaterale o indesiderato. Nel trattare l'infezione da HIV, non è sempre possibile fare differenza tra effetti indesiderati dovuti a Zerit, o a qualsiasi altro medicinale che Lei assume nello stesso periodo, o a complicazioni dell'infezione.

A parte la neuropatia periferica, la pancreatite ed i disturbi epatici (vedi Speciali Avvertenze), altri effetti indesiderati che sono stati riportati sono: debolezza, nausea/vomito, indigestione, diarrea o stitichezza, affanno, infezioni respiratorie, febbre con brividi e sudorazione, vertigini, cefalea, sindrome influenzale e debolezza generale, rash, reazioni allergiche, perdita dell'appetito, dolore addominale, toracico, muscolare e articolare, dolore, problemi del sonno, disturbi dell'umore, e disordini del sangue, nervi e linfonodi.

Se Lei dovesse avvertire qualsiasi altro insolito sintomo, avverta il Suo medico o il farmacista.

COME CONSERVARE ZERIT
Come per altri medicinali, questo prodotto deve essere conservato dove i bambini non possono raggiungerlo (es. in un armadio chiuso a chiave o nella stanza dei medicinali). La polvere allo stato secco deve essere conservata a temperatura ambiente (15 - 30° C) nel flacone originale. Non deve essere conservata in luogo troppo caldo o umido; perciò non lasciare il flacone vicino ad un radiatore, sul davanzale della finestra, o in bagno. Dopo la preparazione della soluzione pronta all'uso, questa deve essere conservata in frigorifero (non in freezer), ma per non più di 30 giorni.

Potrà notare una data di scadenza sul flacone o sulla confezione. Non usi la polvere dopo questa data.

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE:

ALTRE INFORMAZIONI
Per qualsiasi informazione riguardante questo prodotto contattare il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Italia

Bristol-Myers Squibb
Via Paolo di Dono 73
00142 Roma
Tel: 39 6 503 961

Austria

Bristol-Myers Squibb
Columbusgasse 4
1101 Wien
Tel: 43 1 60 14 30

Belgio

Bristol-Myers Squibb
Chaussée de la Hulpe
185 Terhulpsesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel
Tel: 32 2 352 74 60

Danimarca

Bristol-Myers Squibb
Jaegersborgvej 64-66
2800 Lyngby
Tel: 45 45 93 05 06

Finlandia

Bristol-Myers Squibb
Valkjarventie 2
02130 Espoo
Tel: 358 (0)9 43577300

Francia

Bristol-Myers Squibb
La Grande Arche Nord
92044 Paris La Défense Cedex
Tel: 33 1 40 90 66 99

Germania

Bristol-Myers Squibb
Volkartstrasse 83
80632 München
Tel: 49 89 12 14 20

Grecia

Bristol-Myers Squibb
11th Km, Athens-Lamia
National Road
14451 Metamorphosis
Athens
Tel: 30 1 281 33 90

Irlanda

Bristol-Myers Squibb
Watery Lane
Swords, Co. Dublin
Tel: 353 1840 62 44

Lussemburgo

vedi *Belgio*

Olanda

Bristol-Myers Squibb
Vijzelmolenlaan 4
3447 GX Woerden
Tel: 31 34 857 42 22

Portogallo

Bristol-Myers Squibb
Edifico Fernão Magalhães
Quinto da Fonto
2780 Porto Salvo
Tél: 351 1 440.70.00

Regno Unito

Bristol-Myers Squibb
141-149 Staines Road
Hounslow
Middlesex TW3 3JA
Tel. 44 181 754 37 40

Spagna

Bristol-Myers Squibb
c/Almansa 101
28040 Madrid
Tel. 34 91 456 5300

Svezia

Bristol-Myers Squibb
Gustavs-lundsvagen 145
Box 15200
161 15 Bromma
Tel: 46 8 704 71 00

98A7740

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651468/1) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1998

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1998
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1998 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1998

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari

- annuale	L.	484.000
- semestrale	L.	275.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi

- annuale	L.	396.000
- semestrale	L.	220.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:

- annuale	L.	110.000
- semestrale	L.	66.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:

- annuale	L.	102.000
- semestrale	L.	66.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:

- annuale	L.	260.000
- semestrale	L.	143.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:

- annuale	L.	101.000
- semestrale	L.	65.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni

- annuale	L.	254.000
- semestrale	L.	138.000

Tipo F - *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):

- annuale	L.	1.045.000
- semestrale	L.	565.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2).

- annuale	L.	935.000
- semestrale	L.	495.000

Integrando con la somma di **L. 150.000** *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale *- parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1998.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III,* ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili,* ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	154.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	100.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1998
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	451.000
Abbonamento semestrale	L.	270.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189

* 4 1 1 2 5 0 2 0 8 2 9 8 *

L. 7.500